

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Problem Image Mailbox.**

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①⑫ Off nl gungsschrift
①⑪ DE 33 11 525 A 1

⑤① Int. Cl. 3:
F26 B 5/06

②① Aktenzeich n: P 33 11 525.7
②② Anmeldetag: 30. 3. 83
④③ Offenlegungstag: 4. 10. 84

DE 33 11 525 A 1

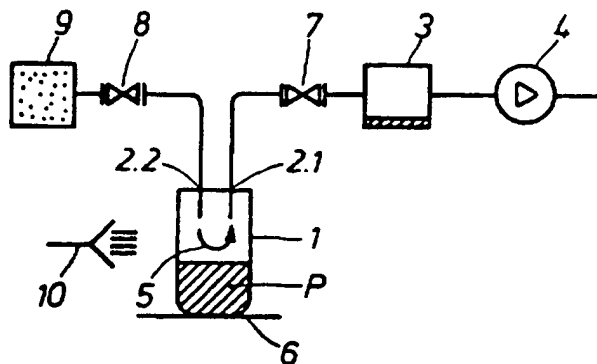
⑦① Anmelder:
Arzneimittel GmbH Apotheker Vetter & Co
Ravensburg, 7980 Ravensburg, DE

⑦② Erfinder:
Vetter, Helmut, 7980 Ravensburg, DE

Bibliothek
Bur. Ind. Eigendom
1 5 NOV. 1984

⑤④ Verfahren und Vorrichtung zum Gefriertrocknen eines Produktes in einem Gefäß mit enger Öffnung

Bei dem Verfahren zum Gefriertrocknen (Lyophilisation) eines Produktes (P) in einem Gefäß (1) mit enger Öffnung (2.1) wird zunächst das flüssige Produkt in das Gefäß abgefüllt, darin gefroren und das gefrorene Produkt im Gefäß durch Sublimation des Eises getrocknet. Dazu wird das Gefäß (1) während des Trocknens über die Öffnung (2.1) mit einem Eiskondensator (3) und einer Unterdruckpumpe (4) in Verbindung gebracht, ferner durch eine zweite Öffnung (2.2) mit trockenem Gas oder mit Gas von einer entsprechend dem Fortschritt des Trocknungsvorganges abnehmenden Feuchtigkeit beschickt. Dadurch wird in der Atmosphäre des Gefäßes (1) eine Strömung (Pfeile 5) erzeugt, die von dieser zweiten Öffnung (2.2) zu der mit dem Eiskondensator (3) in Verbindung stehenden Öffnung (2.1) fließt, wobei Druck und Temperatur der Atmosphäre im Gefäß (1) auf den für die Sublimation gewünschten Werten gehalten werden.



DE 33 11 525 A 1

Arzneimittel GmbH
Apotheker Vetter & Co. Ravensburg
Marienplatz 79-81
7980 Ravensburg

7900 Ulm, 18.03.83
Akte PG/5817 f/th

Ansprüche:

1. Verfahren zum Gefriertrocknen (Lyophilisation) eines Produktes (P) in einem Gefäß (1) mit enger Öffnung (2.1), wobei das zunächst flüssige Produkt in das Gefäß abgefüllt, darin gefroren und das gefrorene Produkt im Gefäß durch Sublimation des Eises getrocknet wird, wozu während des Trocknens das Gefäß (1) über die Öffnung (2.1) mit einem Eiskondensator (3) und einer Unterdruckpumpe (4) in Verbindung gebracht wird, dadurch gekennzeichnet, daß das Gefäß (1) während des Trocknungsvorganges durch eine zweite Öffnung (2.2) mit trockenem Gas oder mit Gas von einer entsprechend dem Fortschritt des Trocknungsvorganges abnehmenden Feuchtigkeit beschickt und dadurch in der Atmosphäre des Gefäßes (1) eine Strömung (Pfeile 5) erzeugt wird, die von dieser zweiten Öffnung (2.2) zu der mit dem Eiskondensator (3) in Verbindung stehenden Öffnung (2.1) fließt, wobei Druck und Temperatur der Atmosphäre im Gefäß (1) auf den für die Sublimation gewünschten Werten gehalten werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das durch die zweite Öffnung (2.2) einströmen-

de Gas vor dem Eintritt in das Gefäß (1) geheizt wird.

3. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 oder 2, mit einer wahlweise kühl- oder heizbaren Stellplatte (6) für das Gefäß (1) und mit einem Eiskondensator (3) und einer Unterdruckpumpe (4) zum Anschluß an die eine Öffnung (2.1) des Gefäßes (1), dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Gefäßöffnung (2.2) über ein Reduzierventil und ein Abschließventil (8) an einen Gasvorratsbehälter (9) anschließbar ist (Fig. 1).
4. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 oder 2, mit einem Unterdruckbehälter (11), einer darin angeordneten wahlweise kühl- oder heizbaren Stellplatte (6) für das Gefäß (1) und mit einem Eiskondensator (3) und einer Unterdruckpumpe (4) zum Anschluß an die eine Öffnung (2.1) des Gefäßes (1), dadurch gekennzeichnet, daß der Eiskondensator (3) und die Unterdruckpumpe (4) durch eine Saugleitung (12) direkt an die eine Öffnung (2.1) des Gefäßes (1) anschließbar sind und die zweite Gefäßöffnung (2.2) frei im Unterdruckbehälter (11) mündet (Fig. 2, 3).
5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Unterdruckbehälter (11) zusätzlich direkt an einen zweiten Eiskondensator (3a) und/oder eine zweite Unterdruckpumpe (4a) angeschlossen ist (Fig. 2).

6. Vorrichtung nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Unterdruckbehälter (11) über ein Reduzierventil und ein Abschließventil (8) an einen Gasvorratsbehälter (9) angeschlossen ist (Fig. 3).
7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Saugleitung (12) über ein Zweiwegeventil (13) mit dem Gasvorratsbehälter (9) verbindbar ist (Fig. 3).
8. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 oder 2, mit einem Unterdruckbehälter (11), einer darin angeordneten wahlweise kühl- oder heizbaren Stellplatte (6) für das Gefäß (1) und mit einem Eiskondensator (3) und einer Unterdruckpumpe (4) zum Anschluß an den Unterdruckbehälter (11), in dem die eine Gefäßöffnung (2.1) frei mündet, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Gefäßöffnung (2.2) direkt über eine Beschickleitung (15) und ein Reduzierventil und ein Abschließventil (8) an einen Gasvorratsbehälter (9) anschließbar ist (Fig. 4).
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß im Unterdruckbehälter (11) Zusatzheizungen (10), wie Heizstrahler oder dergl. vorgesehen sind.
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß bei einem Gefäß (1) mit engem Gefäßhals (1.1) die eine Öffnung (2.1) von der Mündung einer mit freiem Spiel durch den Gefäßhals in das Gefäß geführten Hohnadel (16) und die

zweite Öffnung (2.2) von dem Ringraum zwischen der Hohl-nadel (16) und dem Gefäßhals (1.1) gebildet ist (Fig. 5).

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohl-nadel (16) unmittelbar an die Saugleitung (12) von Eiskondensator (3) und Unterdruckpumpe (4) anschließbar ist.
12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß bei einem Gefäß (1), dessen Gefäßhals (1.1) von einem Stopfen (1.2) aus elastischem Material verschlossen ist, die beiden Öffnungen (2.1, 2.2) von zwei Hohl-nadeln (16.1, 16.2) gebildet sind, die nebeneinander oder koaxial ineinander angeordnet durch den Stopfen (1.2) in das Gefäß (1) gestochen sind.
13. Anwendung des Verfahrens und der Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 4 beim Befüllen von Mehrkammer-Einmalspritzen, wobei die im Spritzenzylinder (17) an den Spritzenhals (1.1) anschließende erste Spritzenkammer (17.1) das für das Lyophilisat bestimmte Gefäß (1) bildet und rückwärts durch einen die erste von der zweiten Spritzenkammer trennenden Kolben (17.2) abgeschlossen ist, dadurch gekennzeichnet, daß die mit dem Eiskondensator (3) in Verbindung stehende Öffnung (2.1) von der Mündung einer durch den Spritzenhals (1.1) in die erste Spritzenkammer (17.1) geführten Hohl-nadel (16) und die zweite Öffnung (2.2) durch den Ringraum zwischen der Hohl-nadel (16) und dem Spritzenhals (1.1) gebildet ist.

14. Anwendung des Verfahren und der Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 4 beim Befüllen von Mehrkammer-Einmalspritzen, bei welchen der Spritzenhals für die Befüllung ausscheidet, aber die das Gefäß für das Lyophilisat bildende Spritzenkammer im Spritzenzylinder rückwärts durch einen Kolben mit elastischem Kolbenkörper abgeschlossen ist, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Öffnungen von den Mündungen zweier Hohladeln gebildet sind, die in Anordnung nebeneinander oder koaxial ineinander durch den Kolbenkörper hindurch in die erste Spritzenkammer eingestochen sind.
15. Anwendung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Spritzenzylinder (17) zu mehreren in einem mit der Stellplatte (6) im Kontakt stehenden Aufnahmekörper (18) aus gut wärmeleitendem Werkstoff angeordnet sind, wobei jeder Spritzenzylinder (17) in eine eigene, den Spritzenzylinder mit nur geringem Spiel umgebende Aufnahme (19) eingesetzt und über dem Aufnahmekörper (18) eine höhenverstellbare Nadelplatte (21) vorgesehen ist, welche für jeden Spritzenzylinder (17) mindestens eine Hohladel (16) aufweist und in der alle Hohladeln (16) gemeinsam an die Saugleitung (12) angeschlossen sind.
16. Anwendung nach Anspruch 15, wobei die Hohladel (16) durch den Spritzenhals (1.1) in den Spritzenzylinder (17) eintaucht, dadurch gekennzeichnet, daß für den Spritzenhals (1.1) jedes Spritzenzylinders (17) eine am Spritzenhals angreifende Zentrierzange vorgesehen ist, die den Spritzenhals auf die ihm zugeordnete Hohladel zentriert.

. 6 .

Arzneimittel GmbH
Apotheker Vetter & Co. Ravensburg
Marienplatz 79-81
7980 Ravensburg

7900 Ulm, 18.03.83
Akte PG/5817 f/th

Verfahren und Vorrichtung zum Gefriertrocknen eines
Produktes in einem Gefäß mit enger Öffnung.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Gefriertrocknen (Lyophilisation) eines Produktes in einem Gefäß mit enger Öffnung, wobei das zunächst flüssige Produkt in das Gefäß abgefüllt, darin gefroren und das gefrorene Produkt im Gefäß durch Sublimation des Eises getrocknet wird, wozu während des Trocknens das Gefäß über die Öffnung mit einem Eiskondensator und einer Unterdruckpumpe in Verbindung gebracht wird.

Die Erfindung betrifft außerdem eine Anwendung dieses Verfahrens und der Vorrichtung beim Befüllen von Mehrkammer-Einmalspritzen mit einem lyophilisierten Produkt.

Verfahren und Vorrichtungen zur Gefriertrocknung sind vielfach bekannt. Insbesondere ist es beispielsweise aus den US-PS 21 99 817 und 22 90 355, den DE-OS 26 34 404 und 29 07 452 oder den DE-PS 11 98 291 und 12 76 554 bekannt, Pharmazeutika, biologische Substanzen oder andere Produkte, die sich in flüssigem Zustand nicht über längere Zeit aufbewahren lassen, durch Ge-

. 7 .

- 2 -

friertrocknung haltbar zu machen und die dabei gewonnene Trockensubstanz unter Wasserdampf- und erforderlichenfalls auch Luftabschluß aufzubewahren. Zur Anwendung als Injektion wird die Trockensubstanz erst unmittelbar vor Gebrauch wieder aufgelöst und so das Produkt rekonstituiert. - Im einzelnen beschreiben die US-PS 21 99 817 und 22 90 355 Verfahrensvarianten, bei welchen das im übrigen geschlossene Gefäß, ein sogenanntes Vial, über den Gefäßhals und eine Saugleitung an den Eiskondensator und die Unterdruckpumpe angeschlossen und nach dem Trocknungsvorgang der Gefäßhals verschlossen wird. Im Fall der US-PS 22 90 355 geschieht der Verschuß mittels eines elastischen Stopfens, durch den anschließend noch eine Hohlneedle in das Gefäßinnere eingestochen wird, um durch die Hohlneedle hindurch das Gefäßinnere weiter zu evakuieren. Ist das gewünschte Endvakuum erreicht, wird die Hohlneedle aus dem Stopfen zurückgezogen, der sich wegen seiner elastischen Eigenschaften wieder dicht schließt und das im Gefäß erzeugte Vakuum aufrecht erhält. - Bei den aus den DE-PS 11 98 291 und 12 76 554 bekannten Vorrichtungen ist an den Eiskondensator und die Unterdruckpumpe ein Unterdruckbehälter angeschlossen, in den die Gefäße mit der gefrierzutrocknenden Substanz auf wahlweise kühl- oder heizbaren Gestellen oder Stellplatten eingesetzt werden. In solchen Vorrichtungen können beispielsweise die in der DE-OS 26 34 404 beschriebenen Spritzen mit dem Lyophilisat versehen werden. Die Spritzen bestehen aus siegelfähigem elastischem Kunststoff und werden mit nach unten gerichtetem verschlossenem Spritzenhals durch das noch offene rückwärtige Spritzenende von oben her mit dem

. 8 .

- 8 -

flüssigen Produkt gefüllt, anschließend gefroren und schließlich lyophilisiert, worauf das offene Spritzenende zwischen erhitzten Platten unter wasserfreien Bedingungen versiegelt wird.

Im allgemeinen erfolgt der Trocknungsverlauf der Gefriertrocknung in zwei Stufen. Die Haupttrocknung dauert so lange, wie im Produkt noch gefrorene Bereiche mit Eis vorhanden sind. Dazu muß dem Produkt die erforderliche Sublimationswärme zugeführt werden, wobei aber einerseits die für die Trockensubstanz maximal zulässige Temperatur nicht überschritten werden darf, andererseits Auftauschäden am noch gefrorenen Produkt vermieden werden müssen. Die Nachtrocknung setzt ein, wenn alles Eis sublimiert ist. Sie soll das an der Trockensubstanz adsorptiv gebundene Wasser entfernen. Das dazu erforderliche große Gefälle im Wasserdampf-Partialdruck wird durch starkes Absenken der Eiskondensatortemperatur in dieser Behandlungsphase hergestellt. Im Ergebnis ist die Trocknungszeit einerseits stark vom Produkt selbst abhängig, andererseits von der Transportgeschwindigkeit des Wasserdampfes und von der Zuführung der für die Sublimation notwendigen Wärme. Zwar kann somit die Trocknungszeit nicht unter einen produktbedingten Mindestwert verringert werden, wohl aber kann sich die Trocknungszeit ganz wesentlich über diesen Mindestwert hinaus verlängern, bedingt durch die äußeren Umstände, soweit sie den Wasserdampftransport und die Wärmezufuhr beeinträchtigen. Erfolgt daher der Gefriertrocknungsprozeß in einem im übrigen geschlossenen Gefäß mit enger Öffnung, so dauert er um so länger, je kleiner die Öff-

nung ist. Deswegen besteht keine Möglichkeit, innerhalb wirtschaftlich vernünftiger Zeiten Substanzen in Gefäßen mit sehr enger Öffnung, beispielsweise unter 1 mm Durchmesser, gefrierzutrocknen. Aus diesem Grunde ist es insbesondere beim Füllen von Mehrkammer-Einmalspritzen ausgeschlossen, in die im Spritzenzylinder unmittelbar an den zum Ansetzen der Injektionsnadel dienenden Spritzenhals anschließende, nach hinten durch einen Kolben abgeschlossene erste Spritzenkammer eine Trockensubstanz dadurch einzubringen, daß ein zunächst flüssiges Produkt durch den Spritzenhals in die Kammer eingefüllt und darin nach dem Gefrieren durch den offenen Spritzenhals hindurch lyophilisiert wird. Es bleibt für einen solchen Fall nur die Möglichkeit, durch den Spritzenhals hindurch die außerhalb der Spritze durch Gefriertrocknung gewonnene Trockensubstanz einzufüllen, was aber ausreichend geringe Korn- oder Kristallgröße und Rieselfähigkeit der Trockensubstanz voraussetzt. Denn eine sinngemäße Übertragung des aus der DE-OS 26 34 404 bekannten Verfahrens der Lyophilisation durch das noch offene hintere Spritzenende wäre für den Fall der ersten Spritzenkammer einer Mehrkammer-Einmalspritze zwar bei zunächst noch fehlendem Spritzenkolben zwischen der ersten und zweiten Kammer grundsätzlich denkbar, scheidet aber in dieser Form wegen der Gefahr der Kontamination des Spritzenzylinders im Bereich der zweiten Kammer durch das in der ersten Kammer zuvor lyophilisierte Produkt aus.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren der eingangs genannten Art so auszubilden, daß der Trocknungsvorgang auch in einem Gefäß mit sehr enger

. 10 .

- 5 -

Öffnung in wirtschaftlich vertretbar kurzer Zeit durchgeführt werden kann.

Diese Aufgabe wird nach der Erfindung dadurch gelöst, daß das Gefäß während des Trocknungsvorganges durch eine zweite Öffnung mit trockenem Gas oder mit Gas von einer entsprechend dem Fortschritt des Trocknungsvorganges abnehmenden Feuchtigkeit beschickt und dadurch in der Atmosphäre des Gefäßes eine Strömung erzeugt wird, die von dieser zweiten Öffnung zu der mit dem Eiskondensator in Verbindung stehenden Öffnung fließt, wobei Druck und Temperatur der Atmosphäre im Gefäß auf den für die Sublimation gewünschten Werten gehalten werden.

Der durch die Erfindung erreichte Vorteil besteht im wesentlichen darin, daß sich durch die erfindungsgemäß im Gefäß erzeugte und in ihrer Intensität leicht durch den Druckunterschied zwischen beiden Gefäßöffnungen einstellbare Strömung während des Sublimationsvorganges wesentlich bessere Voraussetzungen für eine wirksame Übertragung von Wärme auf das Produkt als ohne eine solche Strömung ergeben. So sorgt die Strömung nicht nur für einen zusätzlichen konvektiven Wärmetransport in das Gefäß hinein, sondern auch zu einer schnelleren Übertragung der in anderer Weise, z. B. durch Wärmeleitung, Strahlung usw. dem Gefäß von außen zugeführte Wärme von der Gefäßwand auf das Produkt und außerdem zu einem besseren Wärmeausgleich zwischen dem schon getrockneten und dem noch gefrorenen Produktbereich bei entsprechendem Abbau der sonst hier bestehenden unter Umständen sehr hohen Temperaturgra-

dienten. Gleichzeitig verbessert die Strömung den Abtransport des sublimativ entstandenen Wasserdampfes. Im Ergebnis wird durch die im Gefäß erzeugte Strömung in besonders vorteilhafter Weise die Möglichkeit geschaffen, die für die schnelle Sublimation erforderlichen Werte von Druck und Temperatur der Atmosphäre im Gefäß optimal einzustellen und so kurze Trocknungszeiten zu erreichen. Dabei beruhen diese kürzeren Trocknungszeiten nicht etwa darauf, daß durch die neben der ersten Öffnung erfindungsgemäß vorgesehene zweite Öffnung ein zusätzlicher Öffnungsquerschnitt und -weg für den Wasserdampftransport geschaffen worden wäre. Tatsächlich ergeben sich nämlich die kürzeren Trocknungszeiten im erfindungsgemäßen Fall schon beim Vergleich des erfindungsgemäßen Verfahrens einerseits mit der Sublimation durch nur eine einzige enge Öffnung, andererseits unter der Voraussetzung, daß in beiden Fällen der Gesamtöffnungsquerschnitt gleich groß ist, die beiden Gefäßöffnungen im Fall des erfindungsgemäßen Verfahrens also zusammen nicht größer sind, als im anderen Fall die Einzelöffnung.

In einer bevorzugten Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das durch die zweite Öffnung einströmende Gas vor dem Eintritt in das Gefäß geheizt, um den Wärmetransport in das Gefäß zu verbessern.

Eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens mit einer wahlweise kühl- oder heizbaren Stellplatte für das Gefäß und mit einem Eiskondensator und einer Unterdruckpumpe zum Anschluß an die eine Öffnung des Gefäßes ist nach der Erfindung

- 12 -

- 11 -

dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Gefäßöffnung über ein Reduzierventil und ein Abschließventil an einen Gasvorratsbehälter anschließbar ist. In diesem Fall wird die Gasströmung im Gefäß, so lange sie erforderlich ist, aus dem Gasvorratsbehälter gespeist.

Eine andere vorzugsweise verwendete Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens mit einem Unterdruckbehälter, einer darin angeordneten wahlweise kühl- oder heizbaren Stellplatte für das Gefäß und mit einem Eiskondensator und einer Unterdruckpumpe zum Anschluß an die eine Öffnung des Gefäßes ist erfindungsgemäß dadurch gekennzeichnet, daß der Eiskondensator und die Unterdruckpumpe durch eine Saugleitung direkt an die eine Öffnung des Gefäßes anschließbar sind und die zweite Gefäßöffnung frei im Unterdruckbehälter mündet. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, den Unterdruckbehälter allein über die in der Regel in größeren Stückzahlen parallel geschaltet in den Unterdruckbehälter eingesetzten Gefäße und ihre zum Unterdruckbehälter hin offenen zweiten Gefäßöffnungen auszupumpen, so daß sich der Gasstrom im Gefäß im wesentlichen aus der Atmosphäre des Unterdruckbehälters rekrutiert. Dabei kann der Unterdruckbehälter auch zusätzlich direkt an einen zweiten Eiskondensator und/oder eine zweite Unterdruckpumpe angeschlossen sein, falls sein Auspumpen nur über die eingesetzten Gefäße zu lang dauern sollte. Schließlich besteht wieder die Möglichkeit, den Unterdruckbehälter über ein Reduzierventil und ein Abschließventil an einen Gasvorratsbehälter anzuschließen, um größere Variationsmöglichkeiten für Druck und Tempera-

- 13 -

- 8 -

tur der Atmosphäre im Unterdruckbehälter zu erreichen. In einer zweckmäßigen Weiterbildung kann die Saugleitung über ein Zweiwegeventil mit dem Gasvorratsbehälter verbunden sein. Dann besteht die Möglichkeit, nach Abschluß des gesamten Trocknungsvorganges das Gefäß vom Eiskondensator und von der Pumpe abzuschalten und nur noch mit dem Gas zu beschicken, um beispielsweise den Druck im Gefäß und im Unterdruckbehälter wieder auf Normaldruck zu erhöhen und das Gefäß außerhalb des Unterdruckbehälters verschließen zu können. In diesem Fall kann das Gas ein geeignetes Schutzgas sein, das auch über längere Zeiten hinweg nicht mit der Trockensubstanz reagiert.

Schließlich ist eine dritte Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens mit einem Unterdruckbehälter, einer darin angeordneten wahlweise kühl- oder heizbaren Stellplatte für das Gefäß und mit einem Eiskondensator und einer Unterdruckpumpe zum Anschluß an den Unterdruckbehälter, in dem die eine Gefäßöffnung frei mündet, nach der Erfindung dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Gefäßöffnung direkt über eine Beschickleitung und ein Reduzierventil und ein Abschließventil an einen Gasvorratsbehälter anschließbar ist. In diesem Fall tritt die Strömung aus dem Gefäß unmittelbar in den Unterdruckbehälter aus und die Strömung rekrutiert sich im wesentlichen aus dem Gasvorratsbehälter. Diese Vorrichtung empfiehlt sich daher besonders für Lyophilisationsvorgänge unter Schutzgas und höherem Gasdruck, wobei der Begriff "Unterdruck" im Zusammenhang mit dem Unterdruckbehälter in erster Linie relativ zum Druck des aus dem Gasvorratsbehälter in das Gefäß eintretenden Gases zu verstehen ist.

. 14.
- 8 -

Soweit die vorbeschriebenen Vorrichtungen über Unterdruckbehälter verfügen, können darin noch Zusatzheizungen, wie Heizstrahler oder dergl. vorgesehen sein, durch die Wärme mittels Strahlung direkt auf das Gefäß übertragen werden kann.

Die beiden erfindungsgemäß vorgesehenen Gefäßöffnungen können leicht auf verschiedene Weise verwirklicht werden. Handelt es sich um ein Gefäß mit einem engen Gefäßhals, so ist zweckmäßig die eine Öffnung von der Mündung einer mit freiem Spiel durch den Gefäßhals in das Gefäß geführten Hohnadel und die zweite Öffnung von dem Ringraum zwischen der Hohnadel und dem Gefäßhals gebildet. Die Hohnadel ist dann am besten unmittelbar an die Saugleitung von Eiskondensator und Unterdruckpumpe anschließbar. Handelt es sich dagegen um ein Gefäß mit einem von einem Stopfen aus elastischem Material verschlossenen Gefäßhals, sind die beiden Öffnungen zweckmäßig von zwei Hohnadeln gebildet, die nebeneinander oder koaxial ineinander angeordnet durch den Stopfen in das Gefäß gestochen sind. Werden dann nach Beendigung des Trocknungsvorganges die Hohnadeln aus dem Stopfen herausgezogen, schließt er sich als Folge seiner Elastizität wieder dicht ab.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Anwendung des Verfahrens und einer Vorrichtung nach der Erfindung beim Befüllen von Mehrkammer-Einmalspritzen, wobei die im Spritzenzylinder an den Spritzenhals anschließende erste Spritzenkammer das für das Lyophilisat bestimmte Gefäß bildet und rückwärts durch einen die erst von der zweiten Spritzenkammer trennenden Kolben

abgeschlossen ist. Erfindungsgemäß ist dabei die mit dem Eiskondensator in Verbindung stehende Öffnung von der Mündung einer durch den Spritzenhals in die erste Spritzenkammer geführten Hohlneedle und die zweite Öffnung durch den freien Ringraum zwischen der Hohlneedle und dem Spritzenhals gebildet. Handelt es sich dagegen um das Befüllen von Mehrkammer-Einmalspritzen, bei welchen der Spritzenhals für die Befüllung ausscheidet, aber die das Gefäß für das Lyophilisat bildende Spritzenkammer im Spritzenzylinder rückwärts durch einen Kolben mit elastischem Kolbenkörper abgeschlossen ist, sind die beiden Öffnungen vorzugsweise von den Mündungen zweier Hohlneedeln gebildet, die in Anordnung nebeneinander oder coaxial ineinander durch den Kolbenkörper hindurch in die Spritzenkammer eingestochen sind:

In allen Anwendungsfällen sind die Spritzenzylinder vorzugsweise zu mehreren in einem mit der Stellplatte im Wärmekontakt stehenden Aufnahmekörper aus gut wärmeleitendem Werkstoff angeordnet, wobei jeder Spritzenzylinder in eine eigene, den Spritzenzylinder mit nur geringem Spiel umgebende Aufnahme eingesetzt und über dem Aufnahmekörper eine höhenverstellbare Nadelplatte vorgesehen ist, welche für jeden Spritzenzylinder mindestens eine Hohlneedle aufweist und in der alle Hohlneedeln gemeinsam an die Saugleitung angeschlossen sind. Taucht dabei die Hohlneedle durch den Spritzenhals in den Spritzenzylinder ein, ist zweckmäßig für den Spritzenhals jedes Spritzenzylinders eine am Spritzenhals angreifende Zentrierzange vorgesehen, die den Spritzenhals auf die ihm zugeordnete Hohlneedle ausrichtet und zentriert.

Im folgenden wird die Erfindung an in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispielen näher erläutert. Die Fig. 1 bis 4 zeigen in jeweils schematischer Darstellung verschiedene Vorrichtungen zur Durchführung des Verfahrens nach der Erfindung. Die Fig. 5 zeigt, ebenfalls in im wesentlichen schematischer Darstellung, eine für das Befüllen einer Mehrkammerspritze geeignete Ausführungsform der Vorrichtung nach Fig. 3. Fig. 6 zeigt ein Gefäß für die Vorrichtungen nach den Fig. 1 bis 4 mit einem von einem elastischen Stopfen verschlossenen Gefäßhals.

Alle in der Zeichnung dargestellten Vorrichtungen dienen zum Gefriertrocknen eines Produktes P in einem Gefäß 1 mit einer engen Öffnung 2.1, wobei das zunächst flüssige Produkt in das Gefäß 1 abgefüllt, darin gefroren und das gefrorene Produkt im Gefäß durch Sublimation des Eises getrocknet wird. Dazu wird das Gefäß 1 während des Trocknens über seine Öffnung 2.1 mit einem Eiskondensator 3 und einer Unterdruckpumpe 4 in Verbindung gebracht. Außerdem wird das Gefäß 1 während des Trocknungsvorganges durch eine zweite Öffnung 2.2 mit trockenem Gas oder mit Gas von einer entsprechend dem Fortschritt des Trocknungsvorganges abnehmenden Feuchtigkeit beschickt. Dadurch wird in der Atmosphäre des Gefäßes 1 eine in der Zeichnung durch die Pfeile 5 angedeutete Strömung erzeugt, die von dieser zweiten Öffnung 2.2 zu der mit dem Eiskondensator 3 in Verbindung stehenden ersten Öffnung 2.1 fließt. Druck und Temperatur der Atmosphäre im Gefäß 1 werden auf den für die Sublimation gewünschten Werten gehalten, was Meß-, Steuer- und Regelglieder erfordert, die

- im einzelnen bekannt - nicht dargestellt sind und auch keiner weiteren Beschreibung bedürfen. Das durch die zweite Öffnung 2.2 einströmende Gas kann vor dem Eintritt in das Gefäß 1 geheizt werden, was im einzelnen ebenfalls nicht in der Zeichnung dargestellt ist.

Das Gefäß 1 steht im Wärmeaustausch mit einer wahlweise kühl- oder heizbaren Stellplatte 6, so daß die Möglichkeit besteht, das Produkt im Gefäß 1 durch Kühlen der Stellplatte 6 zu gefrieren und durch Heizen der Stellplatte zu lyophilisieren.

Der Eiskondensator 3 und die Unterdruckpumpe 4 sind in Fig. 1 über ein Ventil 7 an die eine Öffnung 2.1 des Gefäßes 1 anschließbar. Die zweite Gefäßöffnung 2.2 ist in Fig. 1 über ein Reduzier- und Abschließventil 8 an einen Gasvorratsbehälter 9 anschließbar. Im übrigen ist eine Strahlungsheizung 10 zur zusätzlichen Erwärmung des Gefäßes 1 von außen vorgesehen. In der Fig. 1 ist der Einfachheit wegen jeweils nur ein einzelnes Gefäß dargestellt. In der Regel erfolgt jedoch die Gefriertrocknung gleichzeitig in einer größeren Anzahl von Gefäßen 1, die in paralleler Schaltungsanordnung gemeinsam über nicht dargestellte Leitungsverteiler an den Gasvorratsbehälter 9 einerseits bzw. den Eiskondensator 3 und die Unterdruckpumpe 4 andererseits angeschlossen sind.

Die Vorrichtungen nach den Fig. 2 bis 4 besitzen Unterdruckbehälter 11 mit in der Regel mehreren wahlweise kühl- oder heizbaren Stellplatten 6 für eine im allgemein n größere Anzahl von Gefäßen 1, von welchen

. 18 .

- 13 -

in den Figuren jedoch der Einfachheit wegen wiederum nur ein einzelnes Gefäß dargestellt ist. In den Unterdruckbehältern 11 sind Zusatzheizungen, wie Heizstrahler oder dergl. vorgesehen. Die Stellplatten 6 und die Zusatzheizungen 10 erfüllen in den Fig. 2 bis 4 dieselbe Aufgabe wie im Zusammenhang mit Fig. 1 bereits beschrieben.

In den Fig. 2 und 3 sind der Eiskondensator 3 und die Unterdruckpumpe 4 wiederum über ein Ventil 7 und direkt über ein Saugrohr 12 an die eine Öffnung 2.1 des im Unterdruckbehälter 11 befindlichen Gefäßes 1 angeschlossen. Die zweite Öffnung 2.2 mündet frei im Unterdruckbehälter 11, so daß sich der durch die Pfeile 5 dargestellte Gasstrom im wesentlichen aus der Atmosphäre des Unterdruckbehälters 11 rekrutiert, die durch die freie Öffnung 2.2 in das Gefäß 1 einströmt. Während des Lyophilisationsvorganges wird dabei der Unterdruckbehälter 11 über die in ihn eingesetzten Gefäße 1 und die ihnen jeweils zugeordneten Saugleitungen 12 ausgepumpt. Im übrigen kann entsprechend Fig. 2 der Unterdruckbehälter 11 zusätzlich direkt an einen zweiten Eiskondensator 3a und/oder eine zweite Unterdruckpumpe 4a angeschlossen sein, um den Druck und den Feuchtigkeitsgehalt der Atmosphäre im Unterdruckbehälter 11 zusätzlich absenken zu können. Eine solche zusätzliche Beeinflussung der Atmosphäre im Unterdruckbehälter 11 ist aber auch entsprechend Fig. 3 dadurch möglich, daß der Unterdruckbehälter 11 über ein Reduzier- und Abschließventil 8 an einen Gasvorratsbehälter 9 angeschlossen ist, aus dem der Unterdruckbehälter 11 zusätzlich mit Gas versorgt werden kann. Außerdem

- 19 -

- 14 -

zeigt die Fig. 3 den Fall, daß die Saugleitung 12 über ein Zweiwegeventil 13 und eine Leitung 14 mit dem Gasvorratsbehälter 9 verbindbar ist. Das bietet die Möglichkeit, nach der Lyophilisation durch entsprechende Verstellung des Zweiwegeventiles 13 das Gefäß 1 vom Eiskondensator 3 und von der Unterdruckpumpe 4 zu trennen und direkt mit dem Gas aus dem Gasvorratsbehälter 9 zu befüllen, beispielsweise um das Innere des Gefäßes 1 und des Unterdruckbehälters 11 unter einer Schutzgasatmosphäre wieder auf Normaldruck zu bringen.

Fig. 4 schließlich zeigt den Fall, daß der Eiskondensator 3 und die Unterdruckpumpe 4 lediglich an den Unterdruckbehälter 11 angeschlossen sind und die eine Öffnung 2.1 des Gefäßes 1 frei im Unterdruckbehälter 11 mündet, so daß diese Öffnung 2.1 nur über das Innere des Unterdruckbehälters 11 mit dem Eiskondensator 3 und der Unterdruckpumpe 4 in Verbindung steht. Die zweite Gefäßöffnung 2.2 ist direkt über eine Beschickleitung 15 und wiederum ein Reduzier- und Abschließventil 8 an einen Gasvorratsbehälter 9 angeschlossen. In diesem Fall rührt die Strömung 5 im Gefäß 1 im wesentlichen vom Gas aus dem Gasvorratsbehälter 9 her, so daß sich diese Anordnung besonders dann eignet, wenn die Lyophilisation unter Schutzgas bei erhöhtem Druck erfolgen soll. Der im Unterdruckbehälter 11 von der Unterdruckpumpe⁴ aufrecht erhaltene Unterdruck ist dabei im wesentlichen im Verhältnis zum Druck des aus der Beschickleitung 15 in das Gefäß 1 eintretenden Schutzgases und weniger im Verhältnis zur Außenatmosphäre außerhalb des Unterdruckbehälters 11 zu verstehen.

Bei einem Gefäß 1 mit engem Gefäßhals 1.1 kann die eine Öffnung 2.1 von der Mündung einer durch den Gefäßhals in das Gefäß geführten Hohlneedle 16 und die zweite Öffnung 2.2 von dem freien Ringraum zwischen der Hohlneedle 16 und dem Gefäßhals 1.1 gebildet sein. Dieser Fall ist in Fig. 5 am Beispiel des Befüllens von Mehrkammer-Einmalspritzen dargestellt, wobei die im Spritzenzylinder 17 an den Spritzenhals 1.1 anschließende erste Spritzenkammer 17.1 das für das Lyophilisat bestimmte Gefäß 1 bildet. Diese Spritzenkammer 17.1 ist rückwärts durch einen die erste von der späteren zweiten Spritzenkammer trennenden Kolben 17.2 abgeschlossen. Die mit dem Eiskondensator 3 in Verbindung stehende Öffnung 2.1 wird von der durch den Spritzenhals 1.1 in die erste Spritzenkammer 17.1 geführte Hohlneedle 16 gebildet, während die zweite, durch den freien Ringraum zwischen der Hohlneedle und dem Spritzenhals gebildete Öffnung 2.2 frei in das Innere des in Fig. 5 nicht dargestellten Unterdruckbehälters 11 mündet.

Ist dagegen bei einem Gefäß 1 der Gefäßhals 1.1 von einem Stopfen 1.2 aus elastischem Material verschlossen, wie es in Fig. 6 dargestellt ist, können die beiden Öffnungen 2.1, 2.2 von zwei Hohlneedeln 16.1, 16.2 gebildet sein, die nebeneinander durch den Stopfen 1.2 in das Gefäß 1 gestochen sind. Die beiden Hohlneedeln 16.1, 16.2 können auch coaxial ineinander angeordnet und in dieser Anordnung durch den Stopfen 1.2 in das Gefäß 1 eingeführt sein. Zweckmäßig steht in beiden Fällen die eine Hohlneedle 16.1 mit ihrer gefäßseitigen Mündung 2.1 über die entsprechende Mündung 2.2 der anderen Hohlneedle 16.2 vor, um zwischen beiden Mündun-

gen die Ausbildung des gewünschten Gasstroms zu erleichtern. Diese Anordnung nach Fig. 6 kann ebenfalls beim Befüllen von Mehrkammer-Einmalspritzen Verwendung finden, wenn nämlich der Spritzenhals, aus welchen Gründen auch immer, nicht in der aus Fig. 5 ersichtlichen Weise zum Befüllen zur Verfügung steht. Dann können die beiden Hohladeln 16.1, 16.2 entsprechend Fig. 6 vom hinteren Ende des Spritzenzylinders 17 her durch den elastischen Kolbenkörper des die erste Spritzenkammer rückwärtig abschließenden Kolbens 17.2 eingestochen werden.

In allen diesen Fällen sind die Spritzenzylinder 17 zu mehreren in einem mit der Stellplatte 6 in Kontakt stehenden Aufnahmekörper 18 aus gut wärmeleitendem Werkstoff im Unterdruckbehälter 11 angeordnet. Jeder Spritzenzylinder 17 ist in eine eigene, den Spritzenzylinder mit nur geringem Spiel umgebende und dadurch für die Wärmeübertragung zwischen der Spritze und dem Aufnahmekörper 18 besonders geeignete Aufnahme 19 eingesetzt. Über dem Aufnahmekörper 18 ist eine in Richtung des Doppelpfeiles 20 höhenverstellbare Nadelplatte 21 vorgesehen, welche für jeden Spritzenzylinder 17 mindestens eine Hohladel 16 aufweist und in der alle Hohladeln 16 gemeinsam an die Saugleitung 12 angeschlossen sind. Über die Leitung 14 kann nach der Lyophilisation Schutzgas zugeführt werden. In Fig. 5, bei der die Lyophilisation durch den Spritzenhals hindurch erfolgt, ist der Spritzenzylinder 17 mit aufwärts gerichtetem Spritzenhals in der Aufnahme 19 angeordnet. Soll dagegen die Befüllung der Spritze vom rückwärtigen Ende her durch den Kolben 17.2 erfolgen, wird der Spritzenzylinder 17 mit dem rückwärtigen Ende

. 22 .

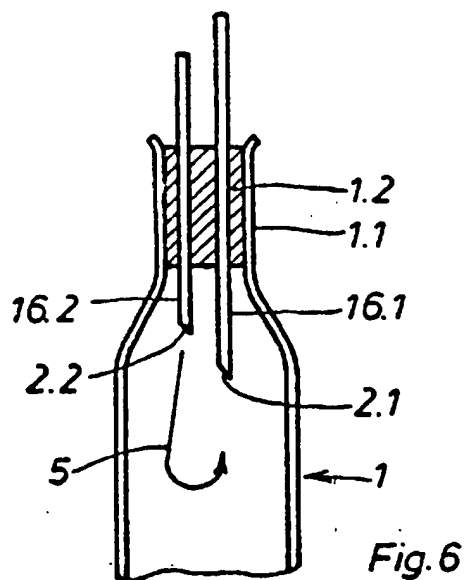
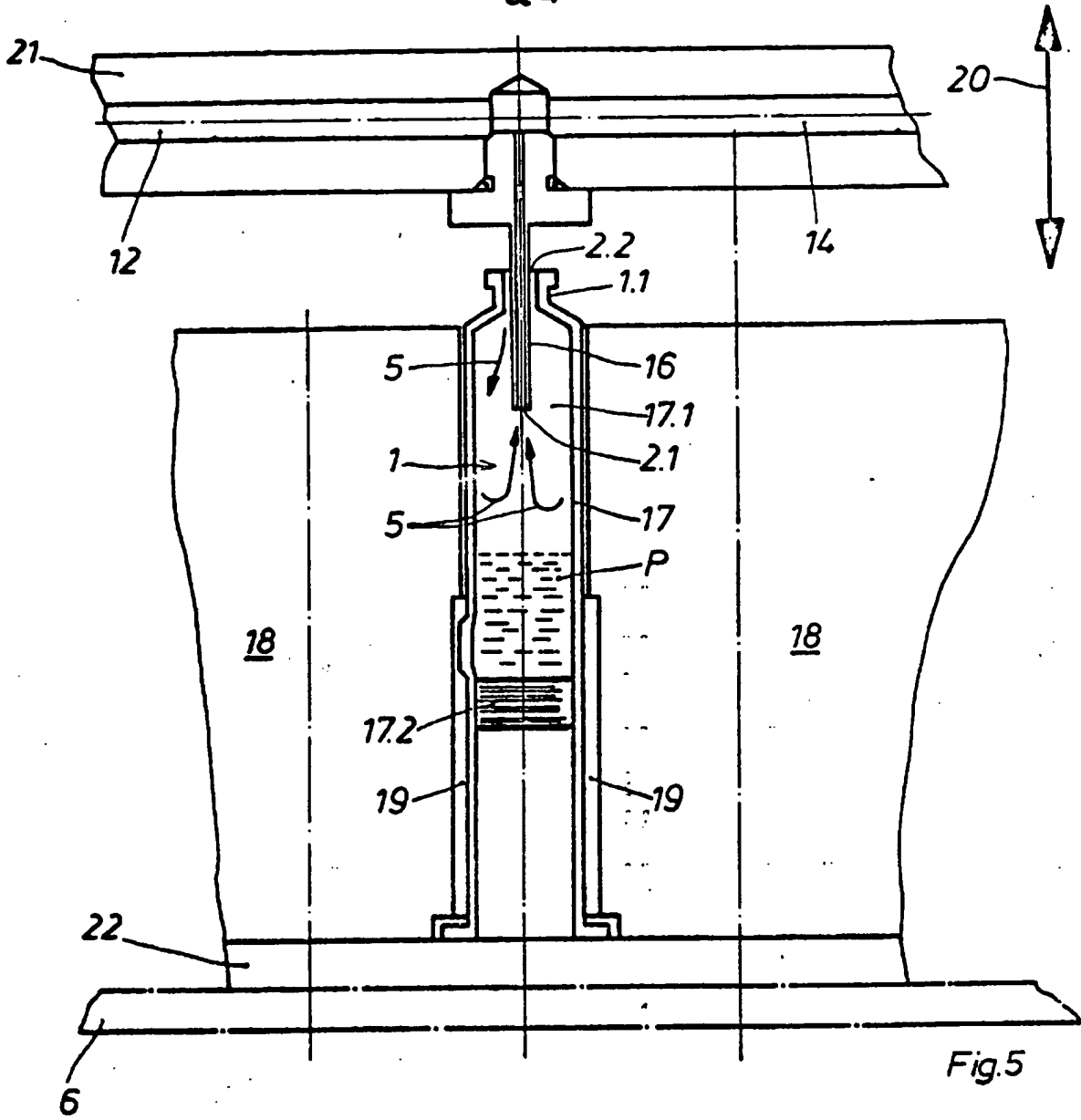
- 17 -

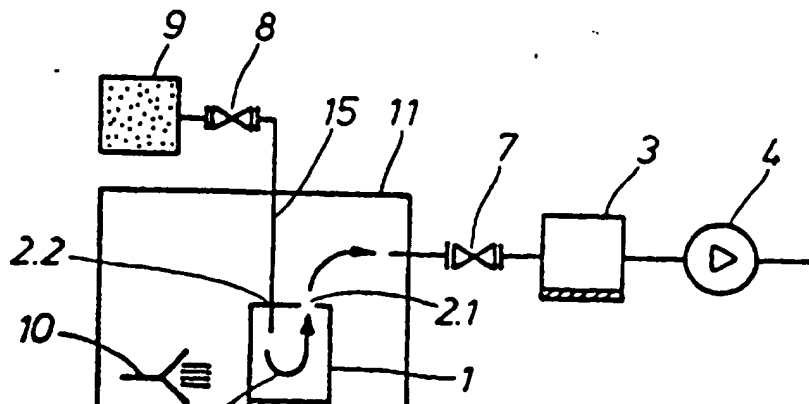
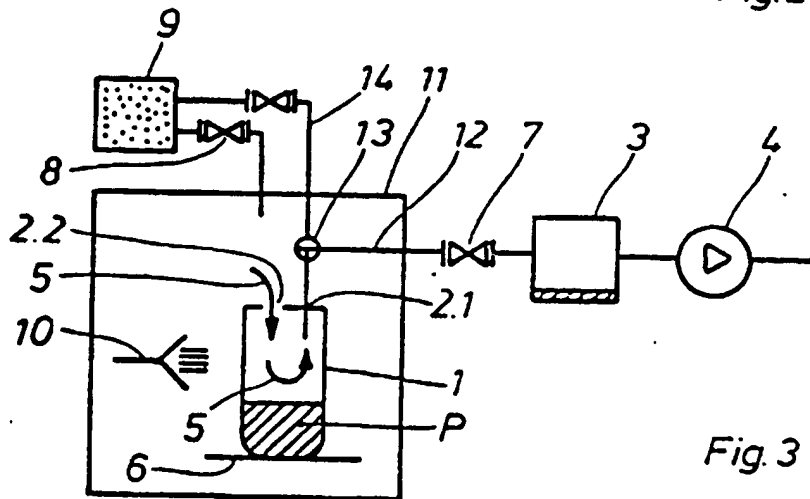
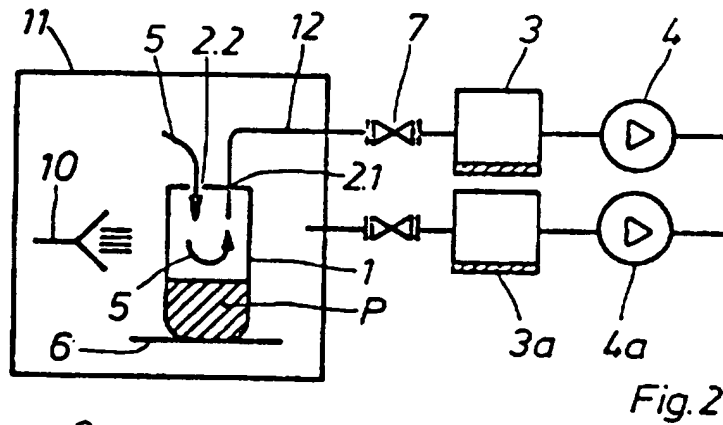
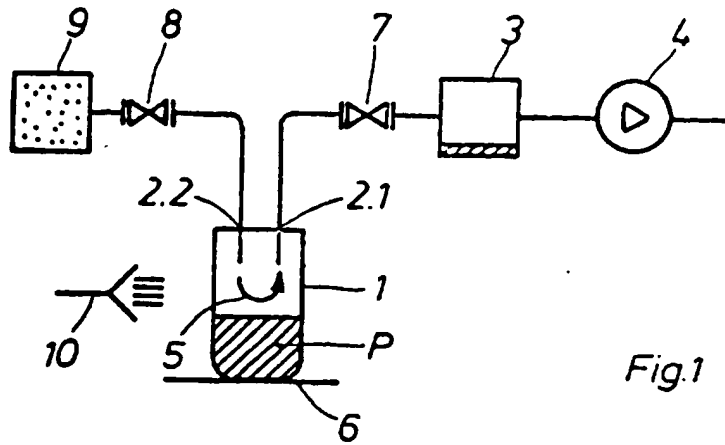
nach oben in die Aufnahme 19 eingesetzt, was aber im einzelnen nicht dargestellt ist. Bei der Anordnung nach Fig. 5 wird der Aufnahmekörper 18 zunächst in im Vergleich zur Zeichnung umgekehrter Lage mit den Spritzen bestückt. Er wird dann mit einer Verschlußplatte 22 abgedeckt, wodurch die Spritzen in ihren Aufnahmen 19 gehalten werden, wenn anschließend der mit den Spritzen bestückte Aufnahmekörper 18 in die in Fig. 5 dargestellte Lage mit nach oben weisenden Spritzenhälsen umgedreht wird. Da im übrigen der Spritzenzylinder 17 auf beiden Seiten des Kolbens 17.2 mit dem Inneren des Unterdruckbehälters 11 kommuniziert, nämlich am Spritzenhals durch den Ringraum zwischen dem Spritzenhals und der Hohlneedle einerseits und durch das rückwärtige offene Spritzenende andererseits, herrscht auf beiden Seiten des Kolbens 17.2 im wesentlichen gleicher Druck, so daß ungewünschte Verschiebungen des Kolbens 17.2 bei der Evakuierung des Unterdruckbehälters 11 vermieden werden.

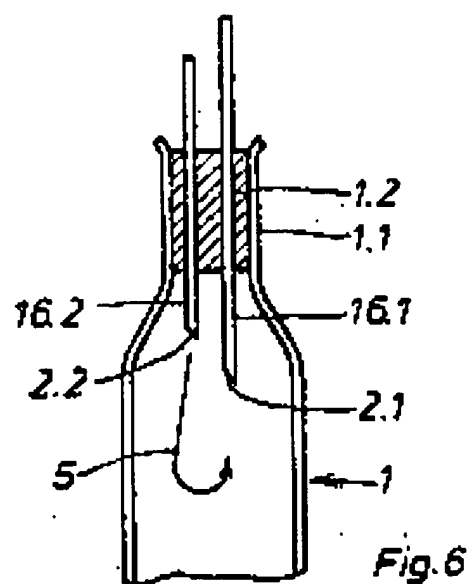
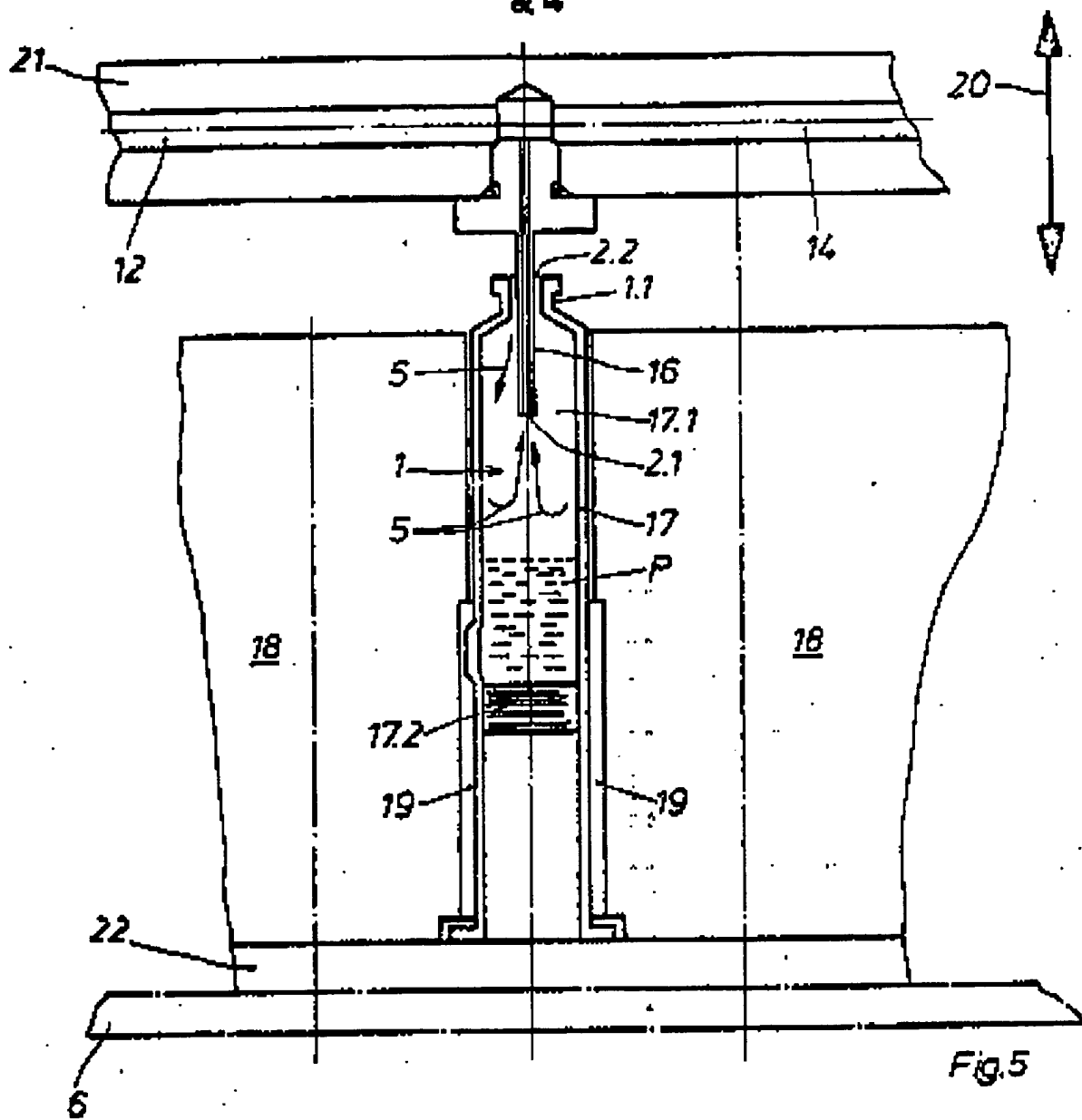
. 23 .
- Leerseite -

24

3311525







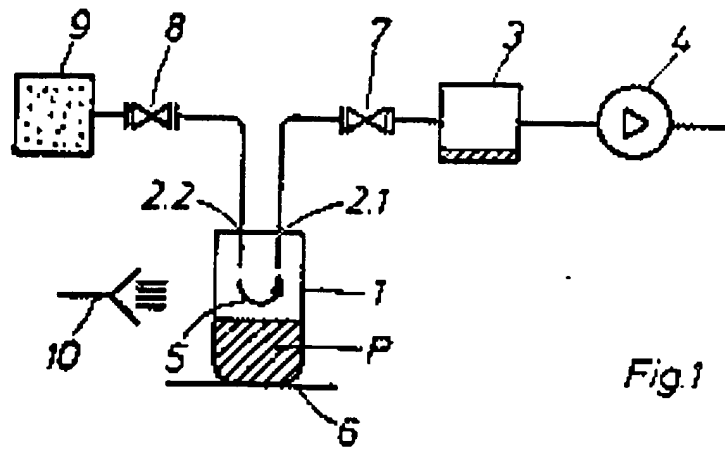


Fig. 1

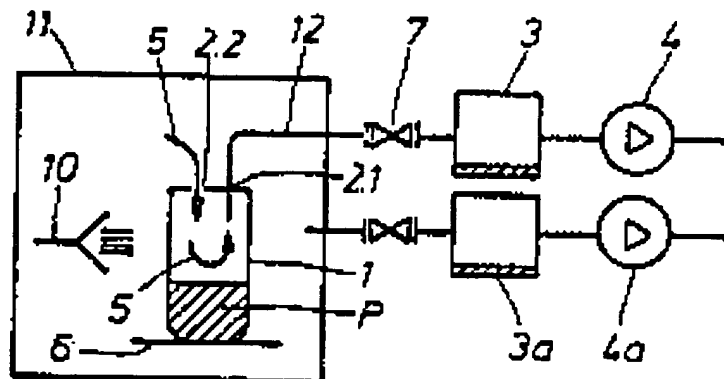


Fig. 2

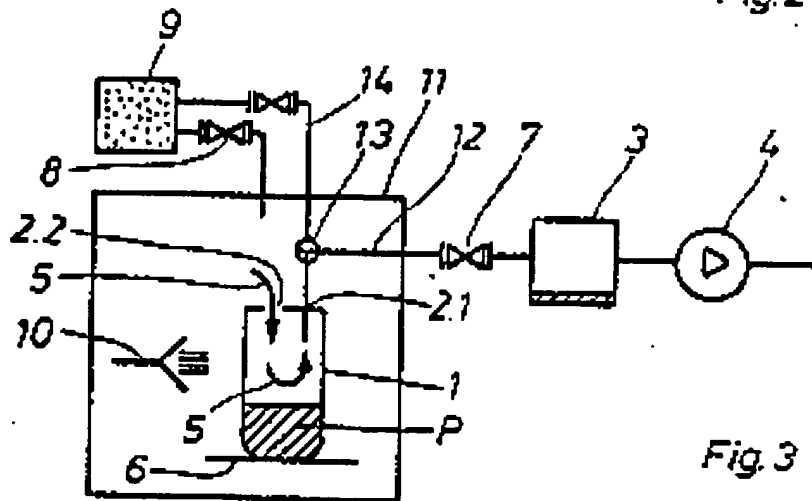


Fig. 3

